

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1960

THÈSE

N° 526

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Jean-Paul, Maurice, Emile ROUQUETTE

Né le 23 Avril 1928, à PARIS

présentée et soutenue publiquement le 18 JUILLET 1960

CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES FORMES HYPOCALCEMIANTES
DES VITAMINES D₂ ET D₃

Président : Monsieur le Doyen Léon BINET

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir Delavigne
PARIS - VI*

1960

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

--:

Année 1960

N°

T H E S E

pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

(Diplôme d'Etat)

par

Jean-Paul, Maurice, Emile ROUQUETTE

Né le 23 avril 1928 à Paris

--:

Présentée et soutenue publiquement

le 18 JUIN 1960

--:

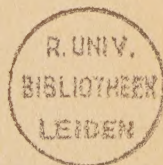
CONTRIBUTION A L'ETUDE
DES FORMES HYPOCALCEMIANTES
DES VITAMINES D₂ ET D₃

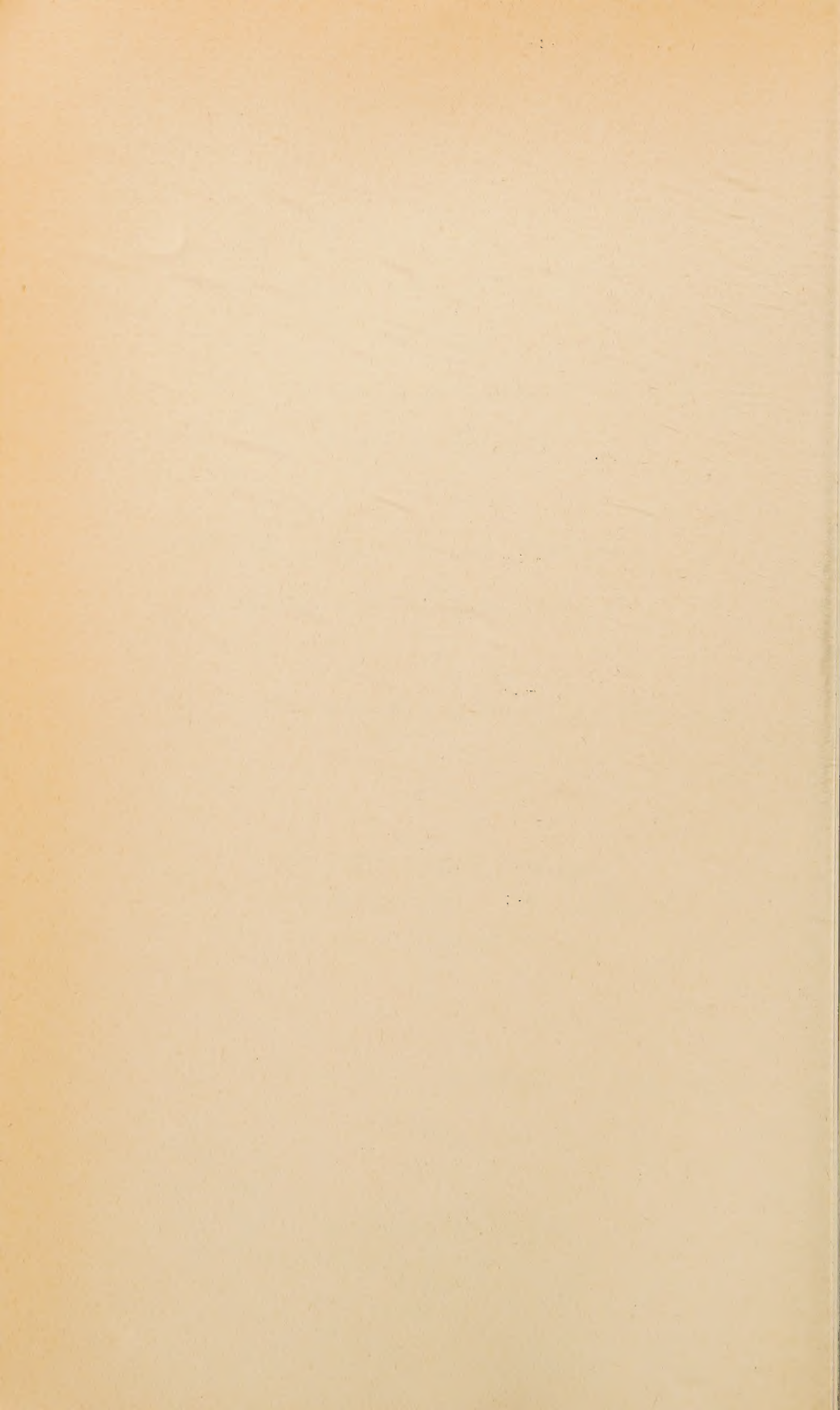
--:

Président : Monsieur le Doyen Léon BINET

--:

DACTYLO-SORBONNE
8, rue Casimir-Delavigne
PARIS
1960.





PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. AUBIN (A), BENARD (H), BROCC (P), BULLIARD (H),
 CADENAT (F), CHABROL (E), CHAMPY (C), CHEVALLIER (P),
 DEBRE (R), DONZELOT (E), GASTINEL (P), GUILLAIN (G),
 HALPHEN (E), HARVIER (P), HAZARD (R), HEUYER (G),
 LANTUEJOUL (P), LAROCHE (G), LAUBRY (C), LEVY-SOLAL (E),
 LHERMITTE (J), LIAN (C), LOEPER (M), MARION (G),
 MATHIEU (P), MOCQUOT (P), MONDOR (H), MONOD (R),
 MOREAU (R), MULON (P), OLIVIER (E), RICHEL (C),
 STROHL (A), TANON (L), VELTER (E).

DOYEN	Léon BINET
	Membre de l'Institut
ASSEESSEUR	Jean VERNE

I.- PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	CORDIER (G)
Anatomie (Ch. à titre personnel)	DELMAS (A)
Anatomie pathologique	DELARUE (J)
Anesthesiologie	BAUMANN (J)
Bactériologie	FASQUELLE (R)
Biochimie médicale	JAYLE (M.F.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	CHAILLEY-BERT (P)
Biologie médicale	FAUVERT (R)
Cancerologie médicale et sociale	BERNARD (J)
Clinique carcinologique	REDON (H)
Clinique cardiologique	MOUQUIN (M)
(Beaujon	SICARD (A)
(Cochin	QUENU (J)
Cliniques chirurgicales	(Hôtel-Dieu
(Saint-Antoine	GOSSET (J)
(Salpêtrière	MOULONGUET (P)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique	FEVRE (M)
Clinique chirurgicale orthopé- dique et réparatrice	MERLE d'AUBIGNE (R)
Clinique de chirurgie cardio- vasculaire	de GAUDART d'ALLAINES
Clinique de chirurgie pleuro- pulmonaire	MATHEY (J)
Clinique endocrinologique	DECOURT (J)
Clinique génétique médicale	LAMY (M)
Clinique gynécologique	FUNCK-BRENTANO (P)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	DEGOS (R)
Clinique des maladies des enfants	CATHALA (J)

Clinique des maladies infectieuses	MOLLARET (P)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale	DELAY (J)
Clinique des maladies métaboli- ques	HAMBURGER (J)
Clinique des maladies du sang	MARCHAL (G)
Clinique des maladies du système nerveux	ALAJOUANINE (T)
(Broussais	GENNES (L. de)
(Cochin	JUSTIN-BESANCON (L)
(Hôtel-Dieu	BARIETY (M)
Cliniques médicales (Lariboisière	SOULIE (P)
(Pitié	DREYFUS (G)
(St-Antoine	KOURILSKY (R)
Clinique médicale d'hydrologie thérap. et climatologie	DEBRAY (C)
Clinique médicale propédeutique	PASTEUR VALLERY-RADOT
Clinique médico-sociale du dia- bète sucré et des maladies de la nutrition	DEROT (M)
Clinique de neuro-chirurgie	PETIT-DUTAILLIS (D)
(Baudelocque	LACOMME (M)
Cliniques (Port-Royal	N...
obstétricales (Tarnier	VARANGOT (J)
Clinique ophtalmologique	RENARD (G)
Clinique oto-rhino-laryngologique	AUBRY (M)
Clinique de pédiatrie sociale	MARIE (J)
Clinique de pneumo-phtisiologie	BERNARD (E)
Clinique psychiatrique infantile	MICHAUX (L)
Clinique de puériculture	LELONG (M)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale	COSTE (F)
Clinique stomatologique	DECHAUME (M)
Clinique therap.chirurgicale	SENEQUE (J)
Clinique therap.médicale	LEMAIRE (A)
Clinique urologique	FEY (B)
Electrophysiologie médicale	DJOURNO (A)
Embryologie	GIROUD (A)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	VERNE (J)
Hygiène des collectivités (ch. à t.pers.)	DEPARIS
Hygiène et clinique de la pre- mière enfance	TURPIN (R)
Hygiène et médecine préventive	JOANNON (P)
Médecine du Travail	DESOILLE (H)

MM.

Médecine légale	PIEDELIEVRE (R)
Parasitologie	GALLIARD (H)
Pathologie chirurgicale	COUVELAIRE (R)
Pathologie exotique	LAVIER (G)
Pathologie expérimentale et comparée	LENEGRE (J)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale ch. à t. pers.	MERKLEN (F.P)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et therap. générales	GARCIN (R)
Pharmacologie et matière médicale	CHEYMOL (J)
Physiologie	BINET (L)
Physiologie (ch. à t. pers.)	BARGETON (D)
Physique médicale	DOGNON (A)
Radiologie médicale	DESGREZ (H)
Technique chirurgicale	PATEL (J)
Thérapeutique	BROUET (G)

II.- PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

MM.

Anatomie	(CABROL (C) (COUINAUD (C) (OLIVIER (G) (GAUTHIER-VILLARS (Melle P) pr.s.ch. (BUSSE (F) (GOUYGOU (Ch) (ORCEL (L) (PAILLAS (J) (VOURC'H (G) (NEVOT (A) pr.s.ch. (BARBIER (P) (CHRISTOL (D) (TOURNIER (P) (DESGREZ (P) pr.s.ch. (POLONOVSKI (J) m.conf. (SCHAPIRA (G) m.conf. (BOURLIERE (F) n.conf. (DENOIX (P) (MATHE (G) (DUPERRAT (B) (LEDOUX-LEBARD (G) (TUCHMANN-DUPLESSIS (H) (BILSKI-PASQUIER (G) (DAUSSET (J) (COUJARD (R) pr.s.ch. (MAROIS (M) (RACADOT (J)
Anatomie pathologique	
Anesthésiologie	
Bactériologie	
Biochimie médicale	
Biologie médicale	
Carcinologie	
Dermato-Syphiligraphie	
Electro-radiologie	
Embryologie	
Hématologie	
Histologie	

MM.

Hydrologie	CORNET (A)
Hygiène	(BOYER (J) pr.s.ch.
Maladies infectieuses	(CORRE-HURST (Mme L)
	(BASTIN (R)
	(DUPONT (V)
	(DEROBERT (L)pr.s.ch.
Médecine légale	(HADENGUE (A)
	(FOURNIER (E)
	(GUENIOT (M)
Médecine du travail	ALBAHARY (C)
Neuro-chirurgie	DAVID (M)
Neurologie	LHERMITTE (F)
	(GRANJON (A)
	(HERVET (E)
	(LE LORIER (G)
Obstétrique	(MORIN (P)
	(MUSSET (R)
	(ROBEY (M)
	(THOYER-ROZAT (J)
Ophtalmologie	(BREGEAT (P)
	(SARAUX (H)
Orthopédie	(JUDET (R)
	(RAMADIER (J)
Oto-rhino-laryngologie	DEBAIN (J)
Parasitologie	(BRUMPT (L.C)pr.s.ch.
	(CHABAUD (A)
	(BARCAT (J)
	(BINET (J.P.)
	(CAUCHOIX (J)
	(CHATELIN (C.L.)
	(DUBOST (Ch)
	(DUBOST (Cl)
	(FAUREL (J)
Pathologie chirurgicale	(FLABEAU (F)
	(GERMAIN (A)
	(LAURENCE (G)agr.pers.
	(LORTAT-JACOB (J.L)
	(LOYGUE (J)
	(MERCADIER
	(PERROTIN (J)
	(ROBERT (H)
	(THOMERET (G)
Pathologie exotique	SCHNEIDER (J)
	(CROSNIER (J)
Pathologie expérimentale	(HARTMANN (L)
	(LOEPER (J)
	(MAURICE (J)

	MM.
Pathologie expérimentale	(PLAS (F)
	(RICHET (G)
	(AUSSANNAIRE (M)
	(BOUR (H)
	(BOUVIER (J)
	(BOUVRAIN (Y)
	(BRICAIRE (H)
	(BRISSAUD (H)
	(BROCARD (H)
	(BUGE (A)
	(CASTAIGNE (P) m.conf.
Pathologie médicale	(CATINAT (J)
	(CONTAMIN (F)
	(COURY (C)
	(FREZAL (J)
	(HOUSSET (E)
	(LAROCHE (Cl)
	(LESOBRE (R)
	(MACREZ (C)
	(NICK (J)
	(PEQUIGNOT (H)m.conf.
	(ROYER (P)
	(WOLFROMM (R)
	(JOSEPH (R)
	(MANDE (R)
Pédiatrie-Puériculture	(MOZZICONACCI (P)
	(POLONOVSKI (C)
	(ROSSIER (A)
	(LEVY (Melle J)pr.s.ch.
Pharmacologie	(BOISSIER (J)
	(LECHAT (P)
Physiologie	(PARROT (J)pr.s.ch.
	(DEJOURS (P)
	(GOUGEROT (L)m.conf.
Physique médicale	(KELLERSHON
Pneumo-phthisiologie	KREIS (B)
Psychiatrie	PICHOT (P)
Psychiatrie infantile	DUCHE (D)
Rhumatologie	DELBARRE (F)
	(CERNEA (P)
Stomatologie	(CHAPUT (Mme A)m.c.agr.
	(GRELLET (M)
	(CHASSAGNE (P)
Thérapeutique	(LAMOTTE (M)
Urologie	QUENU (L)

III - PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE à titre permanent

	MM.		MM.
Clini- que chirg.	(ABOULKER (P)	Clinique neuro-	
	(AMELINE (A)	rhumatol.	SEZE (S.de)
	(HUGUIER (J)		(GRASSET (J)
	(LEGER (L)		(LEPAGE (F)
	(OLIVIER (C)	Clinique obsté-	(MAYER (M)
	(PADOVANI (P)	tricale	(MERGER (P)
	(POILLEUX (F)		(RAVINA (J)
	(ROUX (M)	Clinique oph-	(DESVIGNES (P)
	(VERNE (J.M.)	talmologique	(OFFRET (G)
	(HAGUENEAU (J)	Clinique oto-	
Clini- que médi- cale	pr.s.ch.	rhino-laryng.	MADURO (R)
	(BOUDIN (G)	Clinique pédia-	
	(CONTE (M)	trique et pué-	
	(DOMART (A)	riculture	LAPLANE (R)
	(MILLIEZ (P)	Clinique psy-	
	(PERRAULT (M)	chiatrique	BARUK (H)
	(RAMBERT (P)	Clinique uro-	
	(THIEFFRY (S)	logique	KUSS (R)
	(TURIAF (J)		

IV - PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	MM. HAUDUROY (P)	pr.s.ch.
Biochimie médicale	ETTORI (J)	pr.à t.per
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J)	pr.s.ch.
Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J)	
Secrétaires	Mme BEURLAND (H), Melle CHAINTREUIL (G)	
	Melle HURE (A)	
Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M.le Dr HAHN (A)	
Conservateurs	Melles DUMAITRE (P), GOICHON (A.M)	
Bibliothécaires	Mme CONTET (J), Melles LAURENT (H)	
	LE NOIR (G), QUIEVREUX (E)	

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mes Parents,

A mes Amis .

A ma Femme

Nous dédions cette thèse

A notre Maître et Président de thèse,

Monsieur le Professeur BINET,

Doyen de la Faculté de

Médecine de Paris,

Professeur de la Chaire de

Physiologie,

Membre de l'Institut,

Grand-Croix de la Légion d'Honneur,

Qui a bien voulu nous
faire le grand honneur
d'accepter la prési-
dence de cette thèse.

Nous le prions de trouver
ici l'expression de no-
tre profonde gratitude.

A Monsieur Le Professeur H. GOUNELLE,

Professeur Agrégé du Val de Grâce,

Qui nous a inspiré le sujet
de cette thèse,

En témoignage de profonde
gratitude.

Aux Membres du Centre de Recherche FOCH,
et plus particulièrement à
Mademoiselle C. MARNAY,
Docteur ès-Sciences.

INTRODUCTION ET OBJET DU TRAVAIL

-:-

En 1957, notre Maître GOUNELLE utilisait chez l'homme une nouvelle vitamine antirachitique, la Cétone 250 isolée par RAOUL (1).

Ce dernier avait en effet démontré sur le Poulet et sur le Rat que l'énolate calcique de cette cétone, dérivée du cholestérol, était douée d'une activité antirachitique voisine de celle de la vitamine D₃.

Or, chez l'homme, l'administration de l'énolate détermine à plusieurs reprises, mais non dans tous les cas, une hypocalcémie inattendue.

La parenté chimique de ce corps et des vitamines fit naître l'idée de soumettre celles-ci à une étude comparative portant particulièrement sur les variations calcémiques qui résulteraient de leur administration.

Tel est l'objet central du présent travail effectué chez l'homme et soutenu par les données retirées de l'expérimentation animale par RAOUL, C. MARNAY, N. LE BOULCH, M. GUERILLOT-VINET et H. GOUNELLE (4).

D'un autre côté, nous avons cherché à préciser le comportement biologique du Rat soumis à l'hypervitaminose D en utilisant deux vitamines d'activité calcémiante inverse.

Nous verrons plus loin dans quelle mesure les résultats concordent. Qu'on nous permette cependant d'insister dès à présent sur l'importance du fait initial et de dire combien il semble déborder le cadre qui nous est assigné. Car ces substances, vitamines D₃ et D₂, cétone 250, malgré les constances physiques habituelles normales et respectivement identiques sont, suivant les lots utilisés, tantôt hypercalcémiantes, tantôt hypocalcémiantes.

CHAPITRE I

-:-

LA VITAMINE D₂ EXERCE, CHEZ L'HOMME, SELON
LES LOTS UTILISES, UN EFFET HYPERCALCEMIANT
OU HYPOCALCEMIANT

-:-

TECHNIQUE

Les essais ont porté sur plusieurs groupes de sujets. La calcémie a été évaluée par le dosage complexométrique du calcium sérique total (2 et 3).

Après calcination du sérum vers 500° l'on précipite le calcium par l'oxalate d'ammonium en milieu acétique ; le titrage est fait par le sulfate de nickel sur l'excès de complexon III, (sel disodique de l'acide éthylène diamine tétracétique) en présence de murexide et en milieu ammoniacal.

Des tentatives de bilan calcique ont été faites mais les conditions locales ayant empêché d'établir avec une précision suffisante la teneur en calcium des ingestas, nous n'avons pu tenir aucun compte des chiffres du calcium excrété.

A - VITAMINE D₂ HYPERCALCEMIANTE :

LOT C ET LOT D

(Voir courbes R et F du graphique I et le

tableau I, pages 21 et 23)

Les trois premiers sujets reçoivent du lot C et les deux derniers du lot D.

1 - M. FE... 56 ans, présentant une spondylo-discarthrose lombo-sacrée.

Le 12 décembre 1958, calcémie 89 mg

Le 19 " " calcémie 91 mg

On administre alors trois jours de suite, du 19 au 21/XII, 10 mg de calciférol par voie buccale, soit 30 mg au total.

Le 22 décembre 1958, calcémie 101 mg

Le 29 " " calcémie 93 mg

Le 5 janvier 1959 calcémie 95 mg

2 - M. RE... 57 ans, ancien syphilitique atteint de lombarthrose.

Le 12 décembre 1958, calcémie 92 mg

Le 19 " " calcémie 87 mg

On administre 10 mg de la même vitamine per os, les 19, 20 et 21 décembre, soit 30 mg au total.

Le 22 décembre 1958, calcémie 103 mg

Le 29 " " calcémie 98 mg

Le 5 janvier 1959 calcémie 97 mg

3 - Mme DA... 79 ans, atteinte d'ostéoporose diffuse avec syndrome de Kummel-Verneuil.

Le 19 janvier 1959, calcémie 87 mg

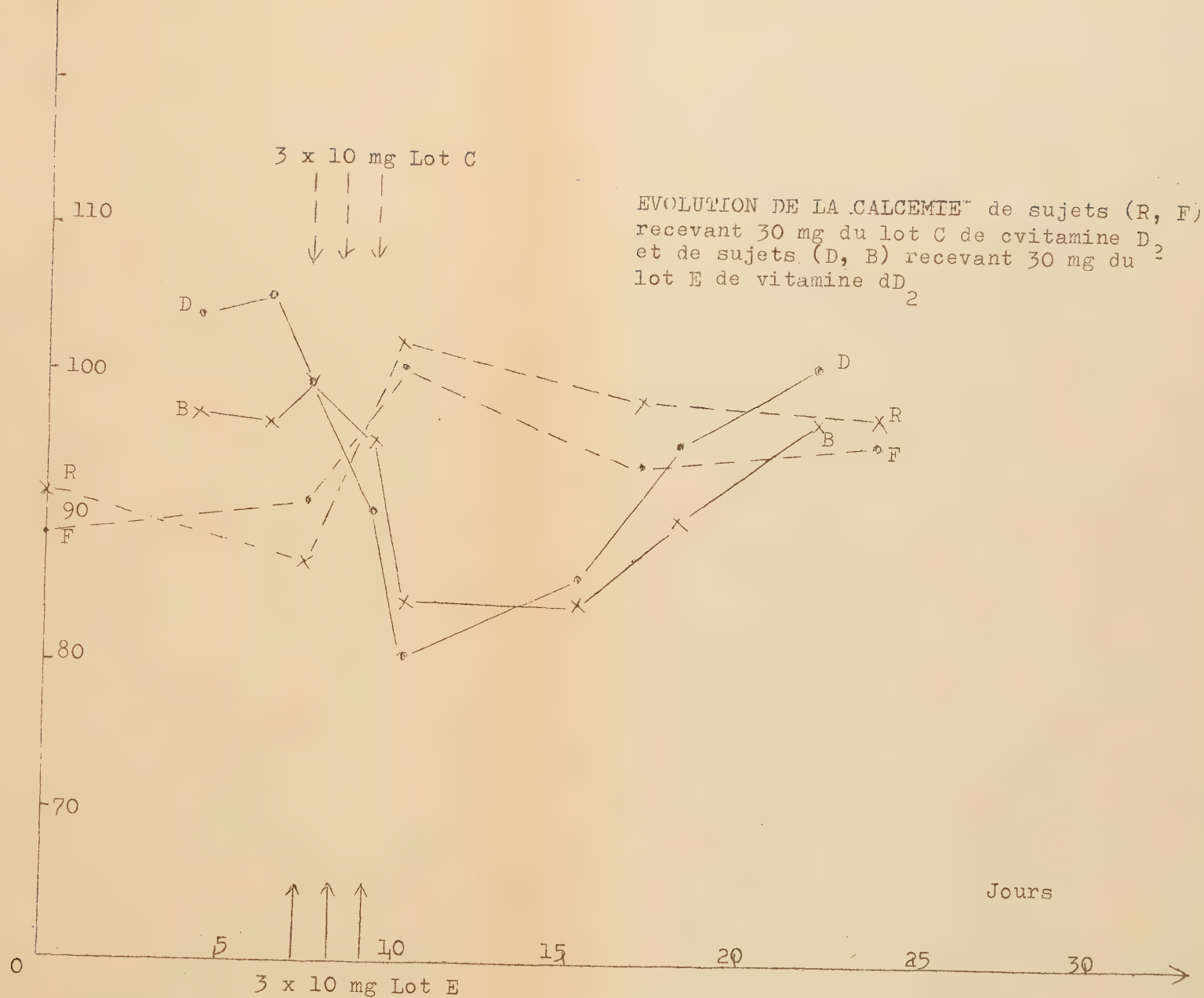
20 mg de vitamine sont administrés par la bouche, 3 jours de suite, les 21, 22 et 23 janvier, soit au total 60 mg.

Le 26 janvier 1959, calcémie 102 mg

Le 28 " " calcémie 93 mg

Le 30 " " calcémie 84 mg

CALCEMIES EN Mg PAR LITRE DE SERUM



GRAPHIQUE I



TABLEAU I
VITAMINES HYPERCALCEMIANTES

	LOT C Vitamine D ₂	CALCEMIE mg p.1000 de sérum	
		Sujet 1	Sujet 2
12.XII.1958		89	92
19 " "	10 mg	91	87
20 " "	10 mg		
21 " "	10 mg		
22		<u>101</u>	<u>103</u>
29 " "		93	98
5.I.1959		95	97
	LOT C Vitamine D ₂	Sujet 3	
19.I.1959		87	
21 " "	20 mg		
22 " "	20 mg		
23 " "	20 mg		
26 " "		<u>102</u>	
28 " "		93	
30 " "		84	
	LOT C Vitamine D ₂	Sujet 4	Sujet 5
16.I.1959		90	98
19 " "		81	87
20 " "	10 mg		
21 " "	10 mg		
22 " "	10 mg		
23 " "		81	90
30 " "		<u>96</u>	<u>111</u>
4.II.1959		92	97

		CALCEMIE mg p.1000 de sérum	
LOT A Vitamine D ₃		Sujet 1	Sujet 2
9.II.1959		107	95
11 " "	10 mg	105	92
12 " "	10 mg		
13 " "	10 mg	<u>124</u>	112
14 " "		119	<u>117</u>
16 " "		112	108
21 " "		109	110
26 " "		107	107

4 - M. TR... 21 ans, hospitalisé pour abcès pulmonaire compliqué de pleurésie purulente à pneumocoques, à la phase de convalescence.

le 16 janvier 1959, calcémie 90 mg

le 19 " " calcémie 81 mg

10 mg sont absorbés per os 3 jours de suite du 20 au 22 janvier.

Le 23 janvier 1959, calcémie 81 mg

Le 30 " " calcémie 96 mg

Le 4 février 1959 calcémie 92 mg

5 - M. FA... 59 ans, est un sujet dénutri, présentant une cervicarthrose diffuse avec syndrome radiculaire bilatéral.

Le 16 janvier 1959, calcémie 98 mg

Le 19 " " calcémie 87 mg

On fait absorber 3 jours de suite 10 mg de la vitamine les 20, 21 et 22 janvier, soit 30 mg.

Le 23 janvier 1959,	calcémie 90 mg
Le 30 " "	calcémie <u>111 mg</u>
Le 4 février "	calcémie <u>97 mg</u>

Ces cinq observations démontrent suffisamment l'hypercalcémie qui apparaît dans les jours consécutifs à l'absorption de la vitamine du lot C et du lot D.

B - VITAMINE D₂ HYPOCALCEMIANTE
LOT E

(Voir courbes B et D du graphique I et tableau II pages 21 et 26)

I - M. BE... 58 ans, hospitalisé pour hémiplegie en voie de récupération.

Le 3 juin 1959,	calcémie 97 mg
Le 5 " "	calcémie 96 mg
Le 6 " "	calcémie 99 mg

Les 6, 7, et 8 juin, absorption orale de vitamine à raison de 10 mg par jour.

Le 8 juin 1959,	calcémie 94 mg
Le 9 " "	calcémie <u>84 mg</u>
Le 14 " "	calcémie <u>84 mg</u>
Le 17 " "	calcémie 91 mg
Le 20 " "	calcémie 97 mg

2 - M. DJ... 27 ans, atteint d'impétigo étendu de la face

Le 3 juin 1959,	calcémie 104 mg
Le 5 " "	calcémie 106 mg
Le 6 " "	calcémie 99 mg

Les 6, 7, et 8 juin, absorption de 10 mg de calciférol par voie buccale, soit 30 mg au total

Le 8 juin 1959,	calcémie 91 mg
Le 9 juin 1959,	calcémie <u>81 mg</u>
Le 12 " "	calcémie <u>87 mg</u>
Le 17 " "	calcémie 94 mg
Le 20 " "	calcémie 102 mg

Il ressort déjà de ces deux observations que l'hypocalcémie est précoce et relativement durable.

Précoce, l'hypocalcémie se manifeste avec un maximum d'intensité dès le 3ème à 4ème jour après l'absorption initiale.

Durable, une dizaine de jours étant nécessaire à la calcémie pour son retour à la normale.

TABLEAU II
VITAMINES HYPOCALCEMIANTES

	LOT E Vitamine D ₂	Sujet 1	Sujet 2
3.VI.1959		97	104
5 " "		96	106
6 " "	10 mg	99	99
7 " "	10 mg		
8 " "	10 mg	94	90
9 " "		84	81
12 " "			87
14 " "		84	
17 " "		91	94
20 " "		97	102
	LOT B Vitamine D ₃	Sujet 1	Sujet 2
23.II.1959		97	95
25 " "	10 mg	93	109
26 " "	10 mg		
27 " "	10 mg	79	85
28 " "		77	79
2.III.1959		81	81
6 " "		87	94
11 " "		94	

CHAPITRE II

-:-

LA VITAMINE D₃ EXERCE,
SELON CERTAINS LOTS UTILISES, UN EFFET
HYPERCALCEMIANT OU HYPOCALCEMIANT

-:-

La technique est la même, voir chapitre I

A - VITAMINE D₃ HYPERCALCEMIANTE :

LOT A

(Voir courbes S et L du graphique II
page 29 et tableau I page 23)

- 1 - M. ST... 49 ans, en état de dénutrition
et atteint d'une polynévrite éthylique
des membres inférieurs.

Le 9 février 1959, calcémie 107 mg

Le 11 " " calcémie 105 mg

On administre 3 jours de suite les 11,
12 et 13 février, 10 mg de vitamine par
voie buccale soit 30 mg au total.

Le 13 février 1959, calcémie 124 mg

Le 14 " " calcémie 119 mg

Le 16 " " calcémie 112 mg

Le 20 " " calcémie 109 mg

Le 25 " " calcémie 107 mg

- 2 - M. LE... 56 ans. présentant une cervic-
arthrose basse.

Le 9 février 1959, calcémie 95 mg

Le 11 " " calcémie 92 mg

10 mg de la vitamine sont administrés per os, les 11, 12 et 13 février, soit 30 mg

Le 13 février 1959,	calcémie	112 mg
Le 14 " "	calcémie	<u>117</u> mg
Le 16 " "	calcémie	<u>108</u> mg
Le 20 " "	calcémie	110 mg
Le 25 " "	calcémie	107 mg

Ces deux observations montrent que l'hypercalcémie est caractérisée par une flèche précoce et que le retour de la calcémie vers la normale est très progressif.

B - VITAMINE D₃ HYPOCALCEMIANTE

LOT B

(Voir première partie des courbes D et L.P. du graphique II page 29)

1 - M. DE... 24 ans, atteint de sclérose en plaques.

Le 23 février 1959,	calcémie	97 mg
Le 25 " "	calcémie	93 mg

10 mg sont absorbés per os, 3 jours de suite du 25 au 27 février.

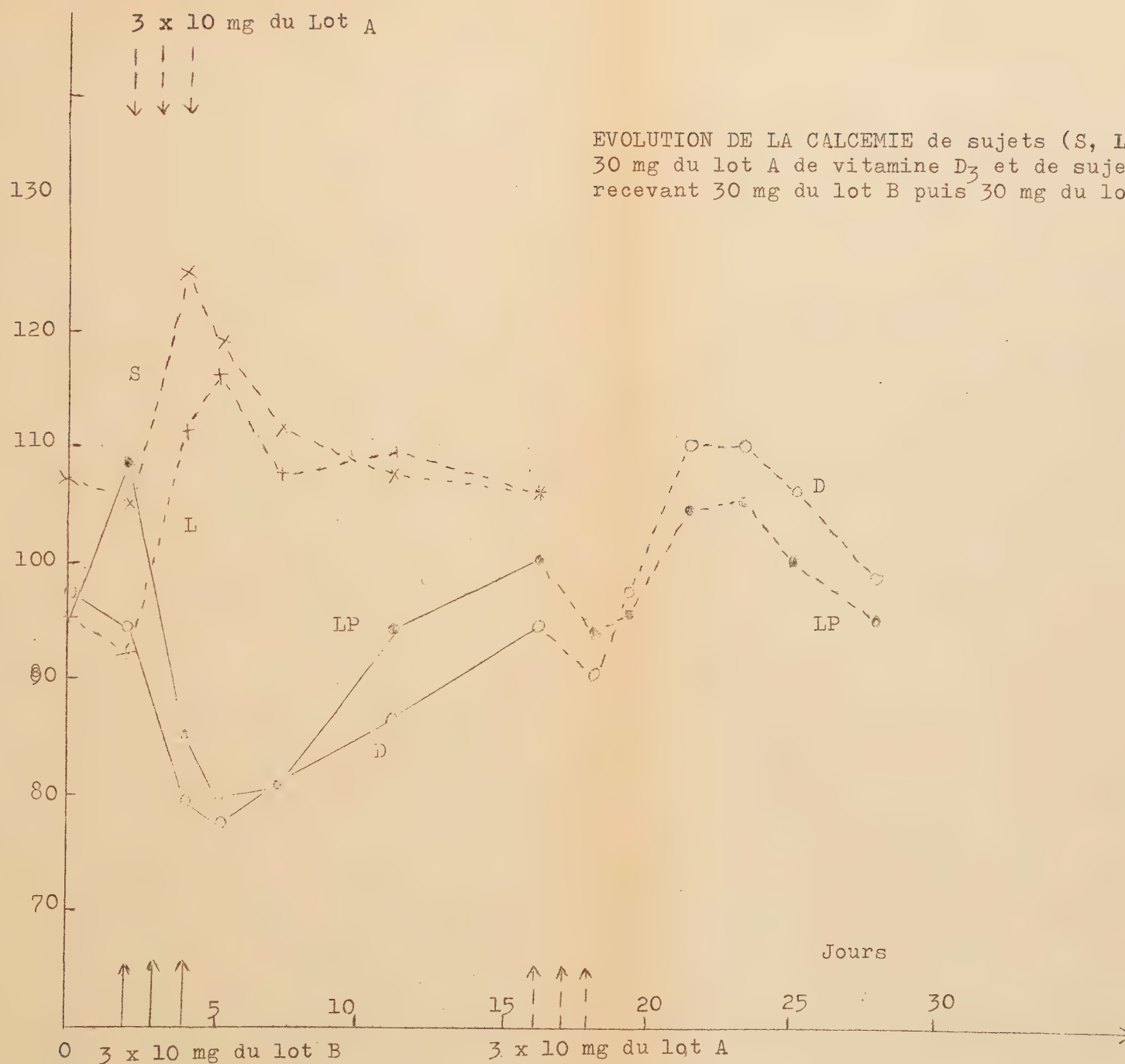
Le 27 février 1959,	calcémie	79 mg
Le 28 " "	calcémie	<u>77</u> mg
Le 2 mars : 1959	calcémie	<u>81</u> mg
Le 6 " "	calcémie	87 mg
Le 11 " "	calcémie	94 mg

2 - M. LP... 48 ans, débile mental avec dérèglement neurovégétatif.

Le 23 février 1959,	calcémie	95 mg
Le 25 " "	calcémie	109 mg

Les 25, 26 et 27 février, absorption de vitamine à raison de 10 mg par jour.

CALCEMIES EN MG PAR LITRE DE SERUM



Le 27 février 1959,	calcémie	85 mg
Le 28 février	"	calcémie 79 mg
Le 2 mars	"	calcémie 81 mg
Le 6	"	calcémie 94 mg
Le 11	"	calcémie 101 mg

Dans l'ensemble l'hypocalcémie obtenue dans ces deux cas présente les mêmes caractères de précocité et de durée qu'après absorption de la vitamine D₃ d'activité semblable.

CHAPITRE III

-:-

COMPARAISON DES EFFETS
SUCCESSIVEMENT OBTENUS SUR LE MEME SUJET
PAR DEUX VITAMINES D₃
HYPOCALCEMIANTE PUIS HYPERCALCEMIANTE

-:-

(Voir les courbes D et L.P du graphique II
page 29)

C'est aux deux sujets qui ont précédemment
reçu la vitamine hypocalcémiante que fut ad-
ministrée, une quinzaine de jours après, la
vitamine hypercalcémiante.

Ces deux vitamines D₃ sont donc respective-
ment du lot B puis du lot A.

Afin de satisfaire à la clarté de cette
comparaison, nous retranscrivons ici les
chiffres figurant déjà au chapitre II.

1 - M. DE...

Le 23 février 1959, calcémie 97 mg
Le 25 " " calcémie 93 mg

Absorption de 10 mg de vitamine D₃
hypocalcémiante du lot B, 3 jours de suite,
du 25 au 27 février, soit 30 mg au total.

Le 27 février 1959, calcémie 79 mg
Le 28 " " calcémie 77 mg
Le 2 mars " calcémie 81 mg

Le 6 mars 1959, calcémie 87 mg
Le 11 " " calcémie 94 mg

Ce même jour, le 12 et le 13, administration per os de 10 mg de vitamine D₃ hypercalcémiante du lot A, soit 30 mg.

Le 13 mars 1959, calcémie 91 mg
Le 14 " " calcémie 98 mg
Le 16 " " calcémie 111 mg
Le 18 " " calcémie 111 mg
Le 20 " " calcémie 107 mg
Le 23 " " calcémie 99 mg

2 - M. LP...

Le 23 février 1959, calcémie 95 mg
Le 25 " " calcémie 109 mg

Les 25, 26 et 27 février, absorption de la vitamine D₃ hypocalcémiante du lot B à raison de 10 mg par jour.

Le 27 février 1959, calcémie 85 mg
Le 28 " 1959, calcémie 79 mg
Le 2 mars " calcémie 81 mg
Le 6 " " calcémie 94 mg
Le 11 " " calcémie 101 mg

Les 11, 12 et 13 mars, on administre 10 mg de la vitamine D₃ hypercalcémiante du lot A, soit 30 mg au total.

Le 13 mars 1959, calcémie 93 mg
Le 14 " " calcémie 96 mg
Le 16 " " calcémie 105 mg
Le 18 " " calcémie 106 mg
Le 20 " " calcémie 101 mg
Le 23 " " calcémie 94 mg

Il ressort de ce qui précède que l'hypercalcémie et l'hypocalcémie sont sensiblement de même amplitude.

Par comparaison avec la vitamine D₂, la vitamine D₃ est un peu plus active dans chaque sens.

CHAPITRE IV

-:-

EXISTENCE D'AUTRES CORPS

DOUES D'ACTIVITE ANTIRACHITIQUE

ET D'UN POUVOIR HYPOCALCEMIANT

-:-

Rappelons que cet effet hypocalcémique fut observé pour la première fois en 1957 par notre Maître GOUNELLE lors de l'utilisation de la cétone 250 chez l'homme (5).

A - Une série d'essais avait tout d'abord eu lieu dans un hôpital de la périphérie parisienne.

On enregistra une baisse de la calcémie dans deux cas sur sept.

1 - M. DEL... 53 ans, présentant une bronchite chronique.

Le 4 mai 1957, calcémie 94 mg

Absorption par la bouche, le 15 mai de 10 mg d'énolate calcique de cétone 250.

Le 18 mai 1957, calcémie 88 mg

Le 23 " " calcémie 84 mg

Mais après administration les 23, 24 et 25 mai de 10 mg par jour, soit 30 mg,

Le 27 mai 1957, calcémie 98 mg.

Cette remontée de la calcémie ne serait-elle pas l'effet d'une réaction de compensa-

tion secondaire à l'hypocalcémie importante provoquée par une dose plus massive de vitamine ?

2 - Mme LAN... 48 ans, troubles névrotiques

Le 22 mai, calcémie 95 mg

On fait absorber les 22 et 23 mai, 10 mg de cétone 250 émol.

Le 25 mai, calcémie 86 mg.

On ne pouvait encore tirer parti de résultats isolés et inattendus, mais le fait attire l'attention.

B - Il ne prit cependant de valeur qu'un peu plus tard, à la section hospitalière de l'Institut de Nutrition de Bagdad.

o

Il s'agit de deux hommes de 30 et 35 ans atteints d'ankylostomiase avec anémie et soumis depuis leur jeune âge à une alimentation déficiente. (Voir tableau III, page 36).

1 - Sujet I

Le 5 novembre 1957, calcémie 93 mg

Il reçoit par la bouche, les 5, 6 et 7 novembre, 10 mg d'élonate calcique, soit 30 mg au total.

Le 9 novembre 1957, calcémie 92 mg

Le 17 " " calcémie 62 mg

Le 18 " " calcémie 75 mg

2 - Sujet 2

Le 12 décembre, calcémie 89 mg

Les 13, 14 décembre, absorption de 10 mg

de cétone 250 émol, soit 20 mg.

Le 18 décembre, calcémie 41 mg
 Le 22 " calcémie 88 mg
 Le 24 " calcémie 88 mg.

Au plus bas de la calcémie, aucun signe de tétanie n'apparut.

Ainsi, un corps doué d'activité antirachitique et de structure chimique apparentée à celle des vitamines D₂ et D₃ possède-t-il un pouvoir hypocalcémiant manifeste.

TABEAU III

ACTION SUR LA CALCÉMIE DE LA CETONE 250

(Enolate calcique)

	CETONE 250 (Enolate calcique)	CALCEMIE Mg p.1000 de sérum	
		Suj.1	Suj.2
5.11.1957	10 mg	93	
6. " "	10 mg		
8. " "	10 mg		
9. " "		92	
17. " "		<u>62</u>	
18. " "		75	
12.12.1957			89
13. " "	10 mg		
14. " "	10 mg		
18. " "			<u>41</u>
22. " "			88
24. " "			88

D'après H. GOUNELLE, J.P. ROUQUETTE,
 Melle C. MARNAY et Y. RAOUL.

Soc. Méd. des Hôp. de Paris n° 24 et 25,
 1959 pp.843-846.

CHAPITRE V

--

EN EXPERIMENTATION ANIMALE :
MISE EN EVIDENCE DES MEMES EFFETS
PAR L'UTILISATION DE LOTS DE
VITAMINES D₂ ET D₃
HYPERCALCEMIANTES ET HYPOCALCEMIANTES

--

Nous donnons ici un résumé de l'étude conduite parallèlement à la nôtre par Y. RAOUL, C. MARNAY, N. LE BOULCH, A. GUERILLOT-VINET et H. GOUNELLE (4).

Ces différents lots de vitamines ont subi des contrôles chimiques puis biologiques, comparativement à une vitamine D₃ naturelle extraite par les auteurs d'une huile brute de thon rouge de Norvège.

Les contrôles biologiques ont eu pour premier but d'évaluer le pouvoir antirachitique préventif de ces produits vis-à-vis d'animaux soumis à des régimes rachitigènes : les vitamines D₃ industrielles et naturelle ont été testées sur le Poulet Leghorn, soumis au régime rachitigène de l' "Association Agricultural Chemists" (6) les vitamines D₂ sur le Rat blanc soumis au régime rachitigène n° 2965 de Steenbock et Black (7).

Pour le Poulet, on détermine un indice de rachitisme radiologique selon la méthode de

A. GUERILLOT-VINET (8) et l'on évalue la minéralisation du tibia ainsi que l'augmentation de poids.

Pour le Rat, l'on apprécie radiologiquement l'état de l'articulation tibio-fémorale et l'on dose les cendres du fémur.

Les variations de la calcémie sont déjà notées dans ce premier groupe d'expériences.

Elles sont ensuite plus particulièrement suivies sur le Rat parathyréoprive maintenu à un régime normal ("Ratigène"), et recevant par groupes l'ensemble des deux séries de vitamines.

RESULTATS OBTENUS

I - Activités antirachitiques et calcémiques

A) Série 3 (Cholécalciférol)

(Voir tableau IV et V pages 40, 41 et 42)

Les lots A et B (expérience 34) sont bien antirachitiques. Après traitement par le lot B, les calcémies sont nettement abaissées comme le montrent les moyennes suivantes :

- témoins rachitiques : 91 mg p.1000
- Poulets invitaminés :
selon la dose quotidienne de 0,025 ou de 0,05 µg, ces moyennes sont :
pour les Poulets recevant le lot A respectivement de 96 et 87 mg
102 dans l'expérience complémentaire 37,
pour les Poulets traités par le lot B respectivement de 81 et 74 mg
78 et 69 mg dans l'expérience complémentaire 35 par rapport à une moyenne de 85 mg pour les témoins rachitiques.

Dans l'expérience 36, on compare les effets des lots A et B et de la vitamine D₃ naturelle, administrée à la dose quotidienne de 0,05 μ g.

On obtient la confirmation de l'effet hypocalcémiant du lot B :

Moyennes des calcémies :

- témoins rachitiques	92 mg
- vitamine D ₃ naturelle	101 mg
- lot A	97 mg
- lot B	<u>74 mg</u>

B) Série 2 (ergocalciférol)

(Voir tableau VI, page 43)

Les deux lots C et D sont antirachitiques à la dose quotidienne de 0,025 μ g. Le lot C est hypercalcémiant ; le lot D est hypocalcémiant.

Moyennes des calcémies dans l'expérience 46

- témoins rachitiques	97 mg
- Lot C	115 mg
- lot D	<u>81 mg</u>

Moyennes des calcémies dans l'expérience complémentaire 46 bis

- témoins rachitiques	96 mg
- lot D	<u>81 mg</u>

Il est à remarquer que le régime rachitique du Rat est hypercalcémique, contrairement à celui du Poulet dans lequel le rapport Ca/P est respecté. Malgré cela, l'existence de ces deux types hypercalcémiant et hypocalcémiant de vitamines D₂ et D₃ apparaît si nettement que les auteurs ont poursuivi l'étude de ce point de vue particulier.

TABLEAU IV

ACTIVITES ANTIRACHITIQUES DES VITAMINES D₃

(Moyenne de 7 Poulets Leghorn par lot)

L O T S	EXPERIENCE 34				
	Vitamine D ₃ par jour en µg	Indices de GUERILLOT- VINET	% des cendres	% des augmen- tations de poids	Ca. sérique mg/l de sérum
Témoins rachitiques	0	0,31	33,2	204	91
A	0,025	0,24	34,7	238	96
	0,05	0,19	37,3	281	87
B.	0,025	0,29	33,7	247	81
	0,05	0,19	41,8	343	74

	EXPERIENCE 35	EXPERIENCE 37
L O T S	Ca. sérique mg/l de sérum	
Témoins rachitiques	85	82
A		102
B	78 69	

D'après Y. RAOUL, C. MARNAY, N. LE BOULCH, A. GUERILLOT-VINET
et H. GOUNELLE

Ann. Pharm. Franç. 1959 XVII 481

TABLEAU V
ACTIVITES ANTIRACHITIQUES DES VITAMINES D₃
(Moyenne de 6 poulets par lot)

L O T S	EXPERIENCE 36				
	Vitamine D ₃ par jour en µg	Indices de GUERILLOT- VINET	% des cendres	% augmentation de poids	Ca. sérique mg/l de sérum
Témoins rachitiques	0	0,26	36,3	197	92
Vitamine naturelle	0,05	0,19	42,7	271	101
A	0,05	0,20	41,1	221	97
B	0,05	0,20	40,8	248	74

TABIEAU VI

ACTIVITES ANTIRACHITIQUES DES VITAMINES D₂

(Moyenne de 6 Rats par lot)

	EXPERIENCE 46				EXPERIENCE 46bis
	Vitamine D ₂ par jour en µg	Rachitisme radiologique	% des cendres	Calcémies mg/l de sérum	Calcémies mg/l de sérum
L O T S					
Témoins rachitiques	0	++	36,1	97	96
C	0,025	0	37,5	115	
D	0,025	0	38,3	81	81

D'après Y. RAOUL, C. MARNAY, N. LE BOULCH, A. GUERILLOT-VINET
et H. GOUNELLE

Ann. Pharm. Franç. 1959. XVI 481

II - Activités sur la calcémie du Rat parathyréoprive.

(Voir tableau VII, page 45)

Les vitamines D₃ naturelle et industrielles, et les vitamines D₂ ont été toutes expérimentées.

Alors que les témoins conservent une calcémie parfaitement stable, c'est avec une grande régularité que se confirment les tendances opposées des lots vitaminiques.

Les résultats suivants sont les moyennes des écarts absolus de la calcémie en mg p. 1000 de sérum.

Lorsqu'il y a deux résultats, le premier correspond à une dose unique de 0,5 mg, le second à une dose unique d'1 mg.

Enfin, lorsque le résultat est isolé, la dose est d'1 mg.

A) La moyenne des écarts des témoins parathyréoprives est très faible : elle est de -0,6 mg.

B) Moyenne des écarts de calcémie en série 3 :

- | | |
|--|---------|
| a) vitamine D ₃ naturelle : | + 15 mg |
| b) lot AI | - 15 mg |
| | - 25 mg |

Il est à noter que le lot AI de la série 3, provenant de la même "charge" que le lot A, est doué d'une activité inverse.

- | | |
|----------|-----------|
| c) lot A | + 12 mg |
| | + 20,4 mg |

TABLEAU VII

ACTIVITES SUR LA CALCÉMIE DU RAT PARATHYROIDECTOMISÉ DES
DIVERSES VITAMINES D₃ ET D₂ (Ecart absolu en mg Ca/l)

Témoins huile seule	VITAMINES D ₃					VITAMINES D ₂		
	N	AI	A	B	C	D	E	
	1 mg	0,5 mg	1 mg	0,5 mg	1 mg	1 mg	1 mg	1 mg
- 2	+ 14	- 14	+ 12	- 13	- 25	+ 14	- 21	- 16
- 2	+ 13	- 16	+ 13	- 14	- 24	+ 15	- 14	- 15
- 1	+ 15		+ 12	- 12	- 24	+ 13	- 15	- 17
- 2	+ 17		+ 14		- 22	+ 12		- 14
- 2					- 22	+ 15		- 14
- 1			+ 22		- 20	+ 15		- 15
+ 3			+ 20		- 22	+ 17		- 15
+ 2			+ 19		- 24	+ 15		- 14
MOYENNES								
- 0,6	+ 15	- 15	+ 12	+ 20,4	- 13	- 22,9	+ 14,5	- 16,6 - 15

D'après Y. RAOUL, C. MARNAY, N. LE BOULCH, A. GUERILLOT-VINET
et H. GOUNELLE

Ann. Pharm. Franç. 1959 XVII 481



d) lot B

- 13 mg
- 22,9 mg

C) Moyennes des écarts de calcémie
en série 2 :

a) lot C	+ 14,5 mg
b) lot D	- 16,6 mg
c) lot E	- 15 mg

De même que chez l'homme l'activité sur la calcémie des vitamines industrielles est deux fois plus marquée pour la vitamine D₃.

CONCLUSION

Après vérification des constantes physi-
ques habituelles et tentatives de purifica-
tion, suivies de nouveaux essais biologiques,
les auteurs pensent à l'existence d'un iso-
mérie inconnue : l'opposition des effets bio-
logiques est davantage en faveur de l'exis-
tence de structures isomériques inverses des
vitamines D que de celle d'impuretés suscep-
tibles de modifier dans un sens ou dans l'au-
tre leur activité sur la calcémie.

Ils ont d'ailleurs constaté des effets analogues avec d'autres substances (fractions stéroïdiques extraites des parathyroïdes).

Ils précisent que seuls les arguments biologiques permettent aujourd'hui de reconnaître ces types vitaminiques différents.

CHAPITRE VI

-:-

ETUDE COMPARATIVE

DE L'HYPERVITAMINOSE D₂ DU RAT
SOUQUIS AUX ACTIONS DE CALCIFEROLS
HYPERCALCEMIANT ET HYPOCALCEMIANT

-:-

OBJET DE L'EXPERIENCE

Il s'agit de préciser si le surdosage toxique reproduit les effets hypercalcémisants et hypocalcémisants des vitamines expérimentées ou s'il les modifie.

Par l'abcédation on a cherché à obtenir un effet de mordantage susceptible d'amplifier les résultats de l'hypervitaminose.

TECHNIQUE

- Animaux : 24 Rats blancs mâles, âgés de 6 à 8 semaines provenant du même élevage.
(Commentry)

- Alimentation normale équilibrée :
"Ratigène" ; dont la teneur en vitamine D est de 800 U.I. pour 100 g.

- Répartition : 3 séries de 2 groupes de 4 Rats.

2 groupes reçoivent du tween 20

2 groupes reçoivent de la vitamine D₂ du lot C, hypercalcémiant.

2 groupes reçoivent de la vitamine D₂ du lot E, hypocalcémiant.

1 groupe de chaque série est porteur d'un abcès de fixation.

TEMOINS	VITAMINE D ₂ LOT C	VITAMINE D ₂ LOT E
Cage 1	Cage 3	Cage 5
Tween 20	Vitamine D ₂ + tween 20	Vitamine D ₂ + tween 20
Cage 2	Cage 4	Cage 6
Idem + Abcès	Idem + Abcès	Idem + Abcès

- Préparations :

. Préparation du tween 20 : 2 cc de tween 20 sont mis pendant 3 heures à l'étuve à 65°.

Le tween est repris dans l'eau distillée Q.s.p, 20 cc.

Il est mis en ampoules de 5 cc et après bouchage, au bain-marie bouillant, pendant 30 minutes.

. Préparation du mélange de vitamine D₂ et de tween 20 : on pèse 100 mg de vitamine D₂ que l'on pile dans un mortier. Après addition de 2 cc de tween 20, le mélange est complété à 20 cc par de l'eau distillée et mis à l'étuve à 65° pendant 3 heures. Il est ensuite réparti en ampoules de 5 cc et reste 30 minutes au bain-marie bouillant.

L'ampoule contient 5 mg de vitamine D₂ par cc de ce mélange qui constitue un hydrosol assurant une bonne diffusion vitaminique.

- Déroulement de l'expérience :

- . Sa durée est de 21 jours.
- . Les animaux sont pesés deux fois par semaine.
- . Une fois par semaine l'on injecte par

voie intra-musculaire dans la patte arrière :

0,4 cc de tween 20 aux témoins,

0,4 cc de mélange, soit 2 mg de vitamine du lot C aux groupes 3 et 4, du lot E aux groupes 5 et 6, soit une dose totale individuelle de 6 mg de calciférol.

Les groupes 2, 4 et 6 sont destinés à être porteurs d'abcès : ils reçoivent en début d'expérience 0,4 cc d'essence de térébenthine dans un muscle de l'épaule.

La calcémie de chaque animal est déterminée une fois par semaine. Le prélèvement sanguin est opéré sous anesthésie à l'éther par ponction cardiaque. La technique du dosage du calcium sérique total est indiquée au chapitre I.

A la fin de l'expérience, le calcium est également dosé dans les muscles sain et abcédé, dans le rein et le fémur.

On prélève :

le muscle abcédé avec l'abcès qui s'y trouve enkysté,

le muscle témoin homologue du même animal,

le même muscle du Rat sans abcès.

Le viscère choisi est le rein dans lequel le degré de calcification reflète assez fidèlement celui de l'intoxication comme l'ont montré H. GOUNELLE et H. TEULON (9).

Le calcium du squelette est dosé sur le fémur. Après calcination à 100° du muscle, de l'abcès et du rein jusqu'à obtention d'un poids de cendres constant, le dosage du calcium est pratiqué comme précédemment.

L'os d'abord dégraissé subit ensuite le même traitement avant dosage.

L'étude des résultats de l'hypervitaminose est suivie :

- 1) sur le Rat normal,
- 2) sur le Rat porteur d'abcès.

I - ETUDE COMPARATIVE DES EFFETS OBTENUS
PAR DES DOSES TOXIQUES DE VITAMINES D₂
HYPERCALCEMIANTE ET HYPOCALCEMIANTE
SUR LE RAT NORMAL.

(Voir courbe III, tableaux VIII, IX et X pages 53, 55 et 57).

A - ANALYSES DES RESULTATS

Les nombres rapportés expriment les moyennes par groupes d'animaux.

1) Groupe I : reçoit du tween 20

- la croissance est normale : on note un gain final de 41,5 p.100 du poids initial. Il ne survient pas de mort prématurée.

- les calcémies individuelles sont basses, fidèlement représentées par la moyenne des calcémies terminales qui est de 77 mg.

- un Rat présentait des taux de calcium musculaire et rénal pathologiquement élevés : respectivement 1,15 g et 1,19 g. Nous n'avons pas tenu compte de ces taux dans les moyennes qui sont de :

0,50 g	de calcium	p.1000	de tissu	musc.	sec
0,40 g	"	"	"	réнал	"

2) Groupe 3 ; reçoit de la vitamine hypercalcémiante du lot C :

- sitôt après la première injection de calciférol, la courbe de croissance moyenne commence à s'infléchir vers le bas : cependant deux Rats continuent de croître. Après la seconde injection l'un de ces deux amorce

sa chute pondérale. L'autre animal ne présente aucun signe d'hypervitaminose comme le prouvent ses divers taux de calcium :

Rat C

+ Calcémie : 97 mg

+ Teneur moyenne du muscle en calcium :
0,40 g

- Teneur moyenne du rein en calcium :
0,50 g

Nous n'avons pas retenu, cet animal dans le calcul de nos taux moyens. Malgré ces comportements individuels différents la chute est de 23,5 p.100 du poids initial.

Il n'y a pas de mort prématurée dans ce groupe.

Une élévation de la calcémie se produit précocement dans l'ensemble et devient une hypercalcémie en fin d'expérience. La moyenne est de 120 mg.

La teneur calcique moyenne du muscle est de 0,70 g.

Elle est dans le rein de 2,50 g.

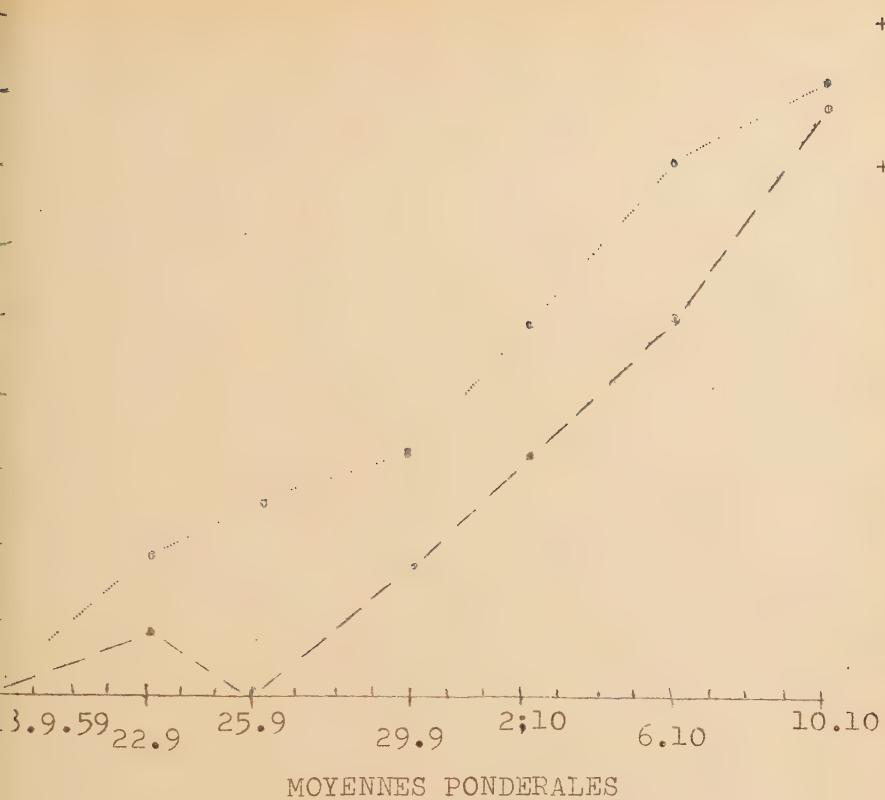
3) Groupe 5 : reçoit de la vitamine hypocalcémiante du lot E.

- les courbes pondérales de ce groupe évoluent parallèlement dans le sens de l'amaigrissement : la moyenne en est de 37,5 p.100 du poids initial. Néanmoins on ne compte aucune mort prématurée.

- la tendance à l'élévation de la calcémie et même à l'hypercalcémie pour certains Rats, est précocement marquée : la moyenne atteint 125 mg.

- La teneur du muscle en calcium est de 0,80 g.

- Celle du rein est de 1,90 g



GROUPE 1 : TWEEN 20

GROUPE 2 : IDEM + ABCES

GROUPE 3 : VITAMINE HYPERCALCEMIANTE

GROUPE 4 : IDEM + ABCES

GROUPE 5 : VITAMINE HYPOCALCEMIANTE

GROUPE 6 : IDEM + ABCES

GRAPHIQUE III

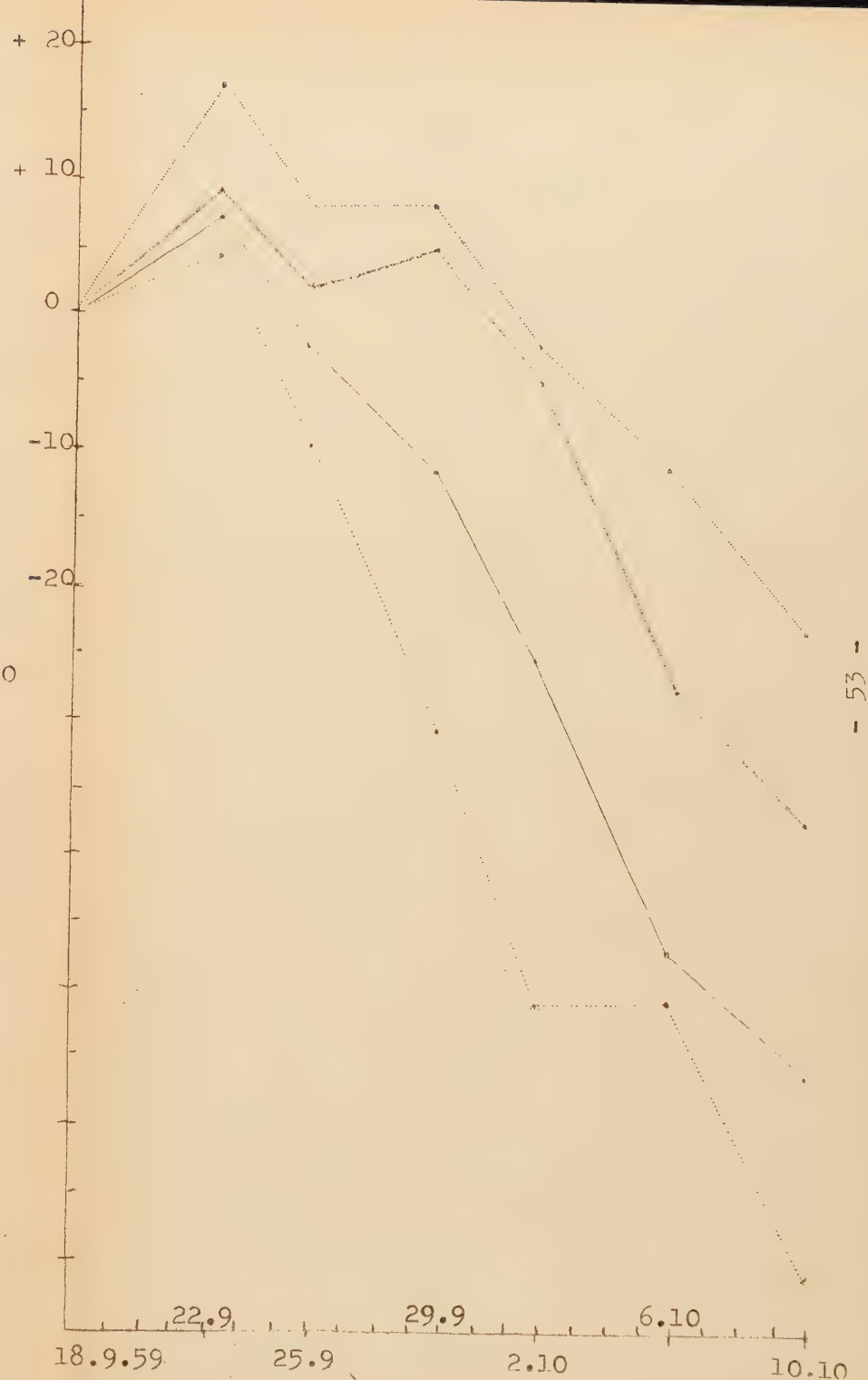




TABLEAU VIII

CALCEMIES EN MG POUR 1000 cc DE SERUM

TYPES	TEMOINS								VITAMINES D ₂															
	TWEEN 20								LOT C : HYPERCALCEMIANT								LOT E : HYPOCALCEMIANT							
	I SANS ABCES				2 AVEC ABCES				3 SANS ABCES				4 AVEC ABCES				5 SANS ABCES				6 AVEC ABCES			
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x
.IX.59					86				79				89				86							
.IX.59						88				88				96				110						
.IX.59			81				88				96				94				94					106
.X.59				76				83								131				118				
.X.59					87				76				112				109					117		
.X.59									122	117	121		121		124	128	122	116	129	134				121
.X.59		79	82	71		82	82	79																
YENNES DU .X.59									120				124				125				121			
YENNES DU .X.59	77				81																			



TABLEAU IX

TENEURS EN GRAMMES DE CALCIUM POUR 1000 DE TISSU SEC DU MUSCLE SAIN ET DU MUSCLE ABCEDE

	RATS TEMOINS								RATS SOUMIS A L'HYPERVITAMINOSE D ₂															
	TWEEN 20								LOT C : HYPERCALCEMIANT.								LOT E : HYPOCALCEMIANT							
GROUPES	1 SANS ABCES				2 AVEC ABCES				3 SANS ABCES				4 AVEC ABCES				5 SANS ABCES				6 AVEC ABCES			
RATS	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x
MUSCLE SAIN		0,40	0,80	0,30	0,55	0,55	0,55	0,40	0,90	0,40	0,75			1,15	1,20	1	1,20	0,40	1,20	0,40	2			1,50
MOYENNES	0,50				0,50				0,70				1,10				0,80				1,80			
MUSCLE ABCEDE					1,20	3,55	0,95	3,50					1,64								2,34			1,77
MOYENNES					2,30								22,3								20,5			

TABLEAU X

TENEURS EN GRAMMES DE CALCIUM POUR 1000 DE TISSU SEC DU REIN

GROUPES	1 SANS ABCES				2 AVEC ABCES				3 SANS ABCES				4 AVEC ABCES				5 SANS ABCES				6 AVEC ABCES			
RATS	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x
		0,30	0,50	0,40	0,50	0,40	0,40	0,40	4,60	0,80	2			3,50	5,80	3	1	0,80	3,90	1,90	6			3
MOYENNES	0,40				0,40				2,50				4,10				1,90				4,50			



B - COMMENTAIRES COMPARATIFS

a) La croissance :

Par rapport aux Rats témoins, les Rats survitaminés présentent des troubles de la croissance et un amaigrissement important.

- groupe I + 41,5 p.100 du poids moyen initial,
- groupe 3 - 23,5 p.100 du poids moyen initial,
- groupe 5 - 37,5 p.100 du poids moyen initial.

b) La calcémie :

- | | |
|------------|--------|
| - groupe I | 77 mg |
| - groupe 3 | 120 mg |
| - groupe 5 | 125 mg |

On obtient donc une élévation de la calcémie, même dans le groupe 5 qui reçoit le calciférol E, hypocalcémiant à doses physiologiques.

c) Les teneurs moyennes du muscle en calcium sont respectivement de :

- 0,50 g pour le groupe 1
- 0,70 g pour le groupe 3
- 0,80 g pour le groupe 5

d) Les teneurs moyennes du rein en calcium:

- 0,40 g pour le groupe 1
- 2,50 g pour le groupe 3
- 1,90 g pour le groupe 5

Ainsi l'amaigrissement, la calcémie, le taux calcique du muscle sont majorés dans le groupe 5 soumis à l'action du calciférol E hypocalcémiant.

Par contre, à 1,90 g, la teneur calcique rénale moyenne de ce groupe est peu élevée et notamment par rapport aux teneurs homologues des autres groupes.

Cette discordance résulte de la faiblesse relative des taux que présentent les rats q et r. C'est un exemple supplémentaire de la particularité, rencontrée en plusieurs endroits de cette étude, du comportement biologique individuel de certains animaux.

II - ETUDE COMPARATIVE DES EFFETS OBTENUS PAR DES DOSES TOXIQUES DE VITAMINES D₂ HYPERCALCEMIANT ET HYPOCALCEMIANT SUR LE RAT PORTEUR D'ABCES.

(Voir courbes III, page 53, tableau VIII, IX et X, pages 55 et 57)

A - ANALYSE DES RESULTATS

Les nombres rapportés expriment les moyennes par groupe d'animaux.

1) Groupe 2 : reçoit du tween 20

- après une légère chute pondérale, immédiatement successive à l'injection d'essence de térébenthine, les quatre Rats reprennent une croissance normale et le gain moyen est finalement de 39,5 p.100 du poids initial.

- les calcémies individuelles ne tendent pas dans l'ensemble à s'élever : leur moyenne est de 81 mg.

- la teneur du muscle sain en calcium est de 0,50 g en moyenne.

- la teneur calcique de l'abcès est de 2,30 g.

- celle du rein est de 0,40 g.

2) Groupe 4 : reçoit de la vitamine hypercalcémiante du lot C

- la croissance :

un Rat maigrit peu et retrouve une croissance rapide dans les trois derniers jours de l'expérience. Les trois autres amorcent dès les premiers jours une chute pondérale continue.

L'amaigrissement est de 56 p.100 du poids initial.

Un Rat meurt naturellement trois jours avant la fin de l'expérience.

- La calcémie :

La tendance individuelle à l'hypercalcémie s'exprime par une moyenne élevée à 124 mg.

- Teneur du muscle en calcium :

Un Rat ne présentait pas d'abcès et la teneur calcique de ses deux muscles homologues est identique (0,60 g). Il ne fut pas tenu compte de ces taux dans le calcul des moyennes qui sont de :

. 1,10 g pour le muscle sain,

. 22,30 g pour l'abcès.

- Teneur du rein en calcium :

Pour la même raison cette moyenne est de trois nombres (le Rat dépourvu d'abcès ayant un taux de 1,22 g). La teneur moyenne est de 4,10 g.

3) Groupe 6 : reçoit de la vitamine hypocalcémiante du lot E.

- La croissance est très perturbée. La courbe pondérale moyenne accuse une chute rapide de 71,5 p.100 du poids initial. Mais cette courbe n'est pas l'expression pure des troubles de la croissance : en effet, la résistance des animaux est très

amoindrie et l'on compte trois morts prématurées survenues après ponction cardiaque aux 7ème, 14ème et 18ème jours de l'expérience.

- L'hypercalcémie terminale du Rat survivant atteint 121 mg. Du fait de cette mortalité deux Rats seulement (u et w) subissent une hypervitaminose assez prolongée pour que leurs taux calciques musculaires et rénaux soient retenus comme représentatifs d'une intoxication réelle. Pour ces deux animaux, les teneurs calciques moyennes sont de :

- . 1,80 dans le muscle,
- . 20,5 g dans l'abcès,
- . 4,50 g dans le rein.

Quant aux animaux morts prématurément, voici les taux correspondants : rat v :

- . teneur calcique musculaire : 0,50 g
- . " " de l'abcès : 8,80 g
- . " " du rein : 0,60 g

rat x :

- . teneur calcique musculaire : 0,80 g
- . " " de l'abcès : 5,40 g
- . " " du rein : 0,80 g

B - EFFETS DE L'ABCEDATION

Notre Maître H. GOUNELLE, en collaboration avec H. TEULON et R. PAULAIS (9) avait déjà montré que les teneurs en calcium d'un abcès de fixation et du muscle témoin sont beaucoup plus élevées quand on soumet l'animal à l'intoxication calciférolée.

Avec lui, nous avons pensé que si la présence de l'abcès influence la teneur en calcium du muscle sain, elle devait également agir sur la calcémie et que l'on pourrait tirer des renseignements de tels effets con-

jointes à ceux de vitamines d'activité calcémiant opposée.

1) Effets sur le Rat normal

Les groupes 1 et 2 reçoivent du tween 20.

Le groupe 2 est porteur d'abcès.

Si l'abcédation n'entraîne qu'un léger retard de croissance et n'a en l'occurrence aucun effet notable sur le taux de calcium du muscle et du rein, son action se fait sentir sur la calcémie:

. groupe 1 : 77 mg

. groupe 2 : 81 mg

Notons que ces Rats sont naturellement en état d'hypocalcémie, c'est sans doute la raison pour laquelle l'abcédation n'a que peu d'effet sur les diverses teneurs calciques hormis celle du sérum qui ne s'élève d'ailleurs que faiblement sans atteindre la normale.

2) Effets sur le Rat survitaminé

Le groupe 3 et le groupe 4 reçoivent le calciférol C hypercalcémiant et le groupe 4 est porteur d'abcès.

Les groupes 5 et 6 reçoivent le calciférol E hypocalcémiant. Le groupe 6 est porteur d'abcès.

a) Groupes 3 et 4

- Groupe 3 :

Calcémie	: 120 mg
Teneur en calcium du muscle	: 0,70 g
" " rein	: 2,50 g

- Groupe 4

Calcémie	: 124 mg
Teneur en calcium du muscle	: 1,10 g
" " rein	: 4,10 g

b) Groupe 5 et 6

- Groupe 5 :

Calcémie : 125 mg

Teneur en calcium du muscle : 0,80 g

" " rein : 1,90 g

- Groupe 6

Calcémie : 121 mg

Teneur en calcium du muscle : 1,80 g

" " rein : 4,50 g

L'unique calcémie de 121 mg représentant ici le groupe 6 n'est pas suffisante pour être retenue comme terme très valable de comparaison avec la moyenne de 125 mg du groupe 5. Exception faite de ce point particulier, les autres taux sont nettement majorés par l'abcédation.

3) Action péjorative générale de l'abcédation

a) On compte quatre morts prématurées après ponction cardiaque ou anesthésie et une mort naturelle dans les seuls groupes porteurs d'abcès.

b) La chute pondérale du Rat en état d'hypervitaminose est pratiquement doublée par l'abcédation :

- Groupe 3 : - 23,5 p.100

- Groupe 4 : - 56 p.100

- Groupe 5 : - 37,5 p.100

- Groupe 6 : - 71,5 p.100

C - COMPARAISON DES EFFETS DES DEUX
TYPES DE CALCIFEROL SUR LE RAT POR-
TEUR D'ABCES

Rappelons que le groupe 2 reçoit le tween

20, que le groupe 4 reçoit du calciférol hypercalcémiant du lot C et que le groupe 6 reçoit du calciférol hypocalcémiant du lot E ; qu'il s'agit donc de trois groupes porteurs d'abcès.

a) La croissance :

- Groupe 2 : + 39,5 p.100 du poids moyen initial
- Groupe 4 : - 56 p.100 "
- Groupe 6 : - 71,5 p.100 "

La chute de poids des animaux de groupe 6 est de beaucoup plus importante, compte tenu de l'incidence de la mortalité prématurée sur l'établissement de la courbe de moyenne pondérale.

b) La calcémie :

- Groupe 2 : 81 mg
- Groupe 4 : 124 mg
- Groupe 6 : 121 mg

c) Teneur moyenne du muscle en calcium :

- Groupe 2 : 0,50 g
- Groupe 4 : 1,10 g
- Groupe 6 : 1,80 g

d) Teneur moyenne de l'abcès en calcium :

- Groupe 2 : 2,30 g
- Groupe 4 : 22,30 g
- Groupe 6 : 20,50 g

e) Teneur moyenne du rein en calcium :

- Groupe 2 : 0,40 g
- Groupe 4 : 4,10 g
- Groupe 6 : 4,50 g

L'action péjorative générale de l'abcédation est particulièrement marquée dans le groupe 6 soumis aux effets du calciférol du lot E.

Dans les deux groupes survitaminés, les divers taux calciques sont tous augmentés.

Les défections du groupe 6, anormalement réduit en nombre au cours de l'expérience du fait de morts prématurées, font discuter la validité d'une comparaison portant sur tout autre point que celui de la toxicité entre les types de vitamines.

III - CALCIUM DU SQUELETTE

Nos résultats sont consignés dans le tableau XI, page 69.

Nous en rappelons ici les moyennes : les pourcentages moyens de cendres sont les suivants :

- 58 pour les groupes 1, 4, 5 et 6
- 57 pour le groupe 3
- 56 pour le groupe 2

Voici ensuite les pourcentages moyens du calcium des cendres :

- | | |
|---------------------|------|
| - Groupes 1, 2 et 4 | : 36 |
| - " 5 | : 35 |
| - " 6 | : 34 |
| - " 3 | : 33 |

Ces chiffres ne font pas apparaître de modifications notables des taux calciques osseux dans les groupes survitaminés.

IV - INTERPRÉTATION DE L'ENSEMBLE DES RÉSULTATS OBTENUS

(Voir tableau XII, page 71)

1) Effets sur la croissance

Alors que l'on constate un gain pondéral régulier dans les deux groupes témoins, après un léger retard pour les porteurs d'abcès, les troubles habituels de la croissance au cours de l'hypervitaminose D apparaissent dans les quatre autres groupes.

Si l'on se réfère aux pourcentages d'amai-grissement des Rats survitaminés, on note que l'abcédation semble aggraver ces troubles proportionnellement au degré de toxicité du calciférol considéré : de ce point de vue, le calciférol E est le plus toxique.

2) Effets sur le calcémie

(Voir tableau ci-dessous)

ECARTS ABSOLUS DES CALCEMIES MOYENNES TERMINALES PAR RAPPORT A UNE CALCEMIE NORMALE DE 95 mg p.1000					
1	2	3	4	5	6
-18	-13	+25	+29	+30	+26

On remarque que les Rats des deux premiers groupes sont hypocalcémiques, malgré leur alimentation équilibrée et que l'hypercalcémie franche des quatre derniers n'en est que plus élevée en valeur absolue.

Soulignons aussi que n'apparaît pas l'effet hypocalcémiant de la vitamine du lot E, hypercalcémiant à doses toxiques.

3) Effets sur les autres taux de calcium

Les teneurs calciques du muscle, de l'abcès

et du rein sont très augmentées par le surdosage vitaminique. Il ne ressort pas de leur examen que le calciférol E soit doué de propriétés hypercalcémiantes nettement supérieures à quoi attribuer sa toxicité.

CONCLUSIONS

I - Nous nous étions proposé de vérifier si l'hypervitaminose D prendrait une physionomie différente selon la variété hyper- ou hypocalcémiante de la vitamine utilisée.

Mais à les considérer dans leur ensemble, ces diverses moyennes ne traduisent que l'élévation du calcium sanguin et tissulaire.

Cependant, l'intoxication par la vitamine D₂ du lot E s'individualise par sa gravité particulière et il n'y a pas une concordance absolue entre les actions des deux lots C et E de la vitamine.

2 - On ne peut comparer ces résultats à ceux que l'on obtient chez l'homme et sur l'animal par l'emploi de doses physiologiques et d'autant moins que le surdosage inverse l'effet du calciférol E sur la calcémie. Cette inversion laisse suggérer une hypothèse : sans rien perdre de sa propriété hypocalcémiante initiale, cette vitamine en cas de trop forte dose mettrait alors en jeu des mécanismes régulateurs concourant à l'apparition rapide d'une hypercalcémie secondaire de compensation. Celle-ci aurait une origine complexe à laquelle doivent participer éminemment la parathyroïde et les capsules surrénales (10).

Cette mobilisation répétée des fonctions

TABLEAU XI

POURCENTAGES DE CENDRES PAR RAPPORT AU POIDS SEC DE L'OS

PES	TEMOINS								RATS SOUMIS A L'HYPERVITAMINOSE D ₂															
	TWEEN 20								LOT C : HYPERCALCEMIANT								LOT E : HYPOCALCEMIANT							
	1 SANS ABCES				2 AVEC ABCES				3 SANS ABCES				4 AVEC ABCES				5 SANS ABCES				6 AVEC ABCES			
ES	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x
		58	59	57	57	58	56	56	58	57	58		56	57	61	55	58	57	58	58	59		56	
NNES	58				56				57				58				58				58			

POURCENTAGE DE CALCIUM DES CENDRES

PES	1 SANS ABCES				2 AVEC ABCES				3 SANS ABCES				4 AVEC ABCES				5 SANS ABCES				6 AVEC ABCES			
	a	b	c	d	e	f	g	h	i	j	k	l	m	n	o	p	q	r	s	t	u	v	w	x
		36	37	36	35	36	36	36	34	33	32		38	37	34	35	34	36		36	34		34	
NNES	36				36				33				36				35				34			



TABLEAU XII

TABLEAU SYNOPTIQUE DES MOYENNES

GROUPE	ADMINISTRATION PAR VOIE INTRA- MUSCULAIRE	MOYENNES PAR GROUPE DE 4 RATS MALES						MODES DE DECES
		Variations de poids % du poids initial	Calcémie mg p.1000 de sérum	TENEURS EN GRAMMES DE Ca % DE TISSU SEC				
				Muscle Sain	Abces	Rein	Fémur % de Ca des cendres	
1	TWEEN 20	+ 41,5	77	0,50		0,40	36	4 sacrifiés
2	IDEM + ABCES	+ 39,5	81	0,50	2,30	0,40	36	1 après ponction 3 sacrifiés
3	CALCIFEROL C HYPERCALCE- MIANT Dose to- tale : 6 mg	- 23,5	120	0,70		2,50	33	4 sacrifiés
4	IDEM + ABCES	- 56	124	1,10	22,30	4,10	36	1 mort naturel- le 3 sacrifiés
5	CALCIFEROL E HYPOCALCEMIANT Dose tot.6 mg	- 37,5	125	0,80		1,90	35	4 sacrifiés
6	IDEM + ABCES	- 71,5	121	1,80	20,5	4,50	34	3 après ponction 1 sacrifié



régulatrices de l'équilibre calcique et de l'homéostasie de l'animal soumis à l'intoxication et à l'infection expliquerait sa moindre résistance aux agressions de l'expérimentation.

Cette hypothèse permettrait encore de comprendre la nocivité particulière du calciférol E : la toxicité de la vitamine s'augmenterait des effets profondément perturbateurs de l'hypocalcémie qu'elle entraînerait initialement.

3 - Si le taux de calcium de l'abcès de fixation s'élève nettement par l'administration de vitamine D₂, l'abcédation majeure en revanche les divers taux calciques de l'animal intoxiqué.

Ceci confirme et complète les constatations déjà faites par notre Maître H. GOUNELLE que nous avons citées plus haut.

CHAPITRE VII

-:-

APERÇUS SUR QUELQUES CONSEQUENCES CLINIQUES

-:-

Il est hors de notre propos de mesurer l'étendue exacte de toutes les conséquences qu'entraîne l'existence de vitamines D hypocalcémiantes. Nous nous bornerons à mettre l'accent sur quelques indices cliniques attribuables à cet effet hypocalcémiant imprévisible.

Plusieurs témoignages relatifs à des manifestations aiguës d'hypocalcémie à la suite de traitement par les vitamines D nous ont été adressés. Nous les devons à l'obligeance des pédiatres qui ont bien voulu répondre à un questionnaire de notre Maître H. GOUNELLE.

Monsieur le Professeur Agrégé P. ROYER :
"... Chez le nourrisson atteint de rachitisme commun évolutif, traité par des doses normales de vitamines D₂ ou D₃, soit 5 mg comme dose totale, sans adjonction de calcium, il est très fréquent d'observer des manifestations tétaniques dans les deux semaines suivant le début du traitement. Dans ces conditions, on observe constamment une chute de la calcémie et de la calciurie et une brusque poussée d'hyperphosphatémie avec diminution de la phosphaturie. Ce fait est connu depuis longtemps et retrouvé très régulièrement

ment : phosphatémie et calcémie redeviennent normales après deux à trois semaines, parfois plus tard". Et l'auteur ajoute que : "...dans le rachitisme commun traité par des doses normales de vitamines D₂ ou D₃ avec adjonction de calcium, l'hypocalcémie ne s'observe pas, mais l'hyperphosphatémie persiste".

De leur côté, D. FRAISER et R.B. SALTER de Toronto, citent des accidents dûs à l'hypocalcémie au début du traitement du rachitisme commun par des doses de 2000 à 3000 Unités.

A propos de la tétanie, Monsieur le Professeur CATHALA nous dit avoir observé chez des tétaniques hypocalcémiques des accidents graves après la prise d'une dose massive de 7,5 et de 15 mg de calciférol, non couverte par un apport calcique supplémentaire.

En effet, si les manifestations cliniques de l'hypocalcémie restent assez rares au cours de ces traitements, c'est que l'adjonction fréquente de calcium masque l'effet hypocalcémiant éventuel de certaines vitamines D.

Ainsi, tant qu'il sera impossible de connaître à l'avance la catégorie de la vitamine utilisée l'on doit se faire une règle d'adjoindre systématiquement le calcium au traitement antirachitique. De même, la vitamine D doit être exclue du traitement antispasmodique et de l'hypoparathyroïdie post-opératoire.

S'il s'agit d'un enfant atteint de rachitisme et de tétanie, le traitement devra comporter deux temps : on visera d'abord la tétanie en administrant conjointement le calcium et le dihydrotachystérol, à supposer que

ce corps manifeste des propriétés constamment hypercalcémiantes.

Une fois la calcémie revenue à la normale, on associera la vitamine D₂ ou D₃ antirachitique.

Du point de vue diagnostique, notons enfin l'existence de vitamines D hypocalcémiantes pouvant remettre en question l'utilisation fréquente du calciférol dans l'exploration fonctionnelle du squelette ou du moins le faire soumettre à un test préalable.

CONCLUSIONS GENERALES

-:-

I - Il existe des substances antirachitiques hypocalcémiantes.

1) Le comportement de la calcémie chez l'homme, dont nous apportons les détails dans ce travail que nous avons conduit avec notre Maître H. GOUNELLE, et l'étude expérimentale sur l'animal, poursuivie par Y. RAOUL et ses collaborateurs, permettent d'établir l'existence de vitamines D_2 et D_3 hyper- ou hypocalcémiantes qu'aucun caractère physique ne distingue entre elles.

2) Cette ambiguïté n'est pas propre aux vitamines D puisqu'elle fut observée, et pour la première fois, au cours de l'emploi de la cétone 250 chez l'homme.

Or, cette substance antirachitique est douée d'une structure chimique apparentée à celle des vitamines D et développe des effets analogues à ceux d'autres substances extraites des parathyroïdes.

Ceci pose le problème d'une isomérisie connue car invérifiable par tout autre moyen que le dosage de la calcémie.

3) Il ressort de l'expérimentation que l'effet sur la calcémie et le pouvoir antirachitique sont dissociables.

II - L'étude de l'hypervitaminose D que nous avons provoquée chez le Rat par l'administration des deux catégories de vitamines n'aboutit pas à la même constatation : l'opposition des effets calcémiques n'apparaît qu'à doses physiologiques, c'est-à-dire que le surdosage inverse l'effet de la vitamine hypocalcémiante. Si l'on admet que cette spécificité d'action calcémiante dans un sens ou dans l'autre est liée à une isomérisie probable, cette inversion pourrait être le résultat de phénomènes de compensation déclenchés par l'hypocalcémie initiale.

Pour accorder créance à cette hypothèse, il est nécessaire de resituer ce fait insolite dans le cadre général du métabolisme phosphocalcique et d'en vérifier la réalité par une expérimentation plus complète.

Nos constatations néanmoins établissent qu'à doses massives, les lots de vitamines D, qu'ils soient hyper- ou hypocalcémiants à doses physiologiques, exercent des effets à peu près semblables sur la calcémie, et les teneurs calciques du rein, du muscle sain et du muscle abcdé. Les teneurs des os en cendres et calcium sont voisines dans les différents groupes. Cependant on pourrait assigner peut-être une toxicité plus grande au lot hypocalcémiant.

III - En tous cas, la simple constatation de la divergence d'action des vitamines D, à doses physiologiques, sur la calcémie est indiscutable.

L'impossibilité pratique de la prévoir oblige à repenser leurs utilisations diagnostiques et thérapeutiques.

Vu :
Le Président :
signé : L. BINET

Vu :
Le Doyen :
signé : L. BINET

Vu et Permis d'Imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
signé : Jean SARRAILH



BIBLIOGRAPHIE

--

- 1 - RAOUL Y.
"La cétone 250, nouveau type de vitamine antirachitique".
- 2 - GAUTIER J.A. et PIGNARD P.
Ann.Pharm.Franc. 1953 XI 438
- 3 - PRELOT M.
Thèse de Pharmacie, Paris 1958
- 4 - RAOUL Y., MARNAY C., LE BOULCH N.,
GUERILLOT-VINET A., GOUNELLE H.
"Existence de vitamines hypercalcémiantes et hypocalcémiantes".
Ann.Pharm.Franc. 1959 XII 481
- 5 - GOUNELLE H., ROUQUETTE J.P., MARNAY C.
et RAOUL Y.
"Aspects nouveaux concernant l'effet de la vitamine D sur la calcémie (formes hyper- ou hypocalcémiantes).
Soc.Méd. des Hôp. de Paris n° 24-25
1959 pp.843-846
- 6 - "Official and tentativ methods of analysis"
6ème édit. 1945 p.625
- 7 - PRELOT M., GUERILLOT-VINET A. et BAZIER R.
Arch.Sc.Physiol. 1958 XII 45
- 8 - STEENBOCK H. et BLACK A.
J. Biol. Chem. 1925 64 403

- 9 - GOUNELLE H., TEULON H., PAULAIS R.,
MARNAY C.

"Expérimentation type pour étude de
l'intoxication par la vitamine D₂".
Rev. de Path.comp. et d'Hyg.Gén.².
1951 51 n°625 p.119

- 10 - GOUNELLE H., TEULON H. et PAULAIS R.

"Précipitation calcique dans les
abcès de fixation intra-musculaires
au cours de l'intoxication par la
vitamine D₂".
Soc. de Biol. CXLV mai 1951 p.669

- 11 - RAOUL Y., MARNAY C.

"Rôles des capsules surrénales dans
le maintien de la calcémie chez le
Rat".
Journ. Physiol. 50 1958 471-475

